

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 山 脇 敬 博

主論文 1 編

The Ingenious Interactions Between Macrophages and Functionally Plastic Retinal Pigment Epithelium Cells.
Investigative Ophthalmology & Visual Science 14; 5945-5953,2016

審 査 結 果 の 要 旨

加齢黄斑変性(Age-related macular degeneration; 以下 AMD)は, 本邦においても急増中の視力予後不良な疾患であるが, 現在行われている治療法の効果は一時的なものであり, 根治的な治療法は未だ存在せず, 新たな治療法の創出が求められている。

申請者は, 病早期に網膜下で慢性炎症が持続していること, そしてマクロファージが脈絡膜毛細血管(Choroidal neovascularization; CNV)から網膜側へ遊走してきていることに着目し, マクロファージと網膜色素上皮細胞(Retinal Pigment Epithelium Cells; 以下RPE)との間に何らかの相互作用が起こっているのではないかと考え, マクロファージとRPEとの共培養系を用いて, 各種実験を行った。マクロファージについてはBL/6マウスの腹腔由来マクロファージもしくはマクロファージ細胞株RAW264を使用し, RPEについてはBL/6マウスから採取したRPEを使用, 24時間の共培養の後, BioplexおよびELISAにて培養上清中の各種サイトカイン量を定量した。また, マクロファージおよびRPE内の補体系に関するmRNA発現についても検討した。

結果は腹腔由来マクロファージ, 細胞株RAW264ともに同じであり, 各種サイトカイン(MCP-1, IL-6, VEGF)の産生が, マクロファージもしくはRPEの単独培養時に較べて, マクロファージとRPEとの共培養により相乗的に増大した。この相乗的産生増大は, 共培養系にTNF α を添加するとさらに増強される。一方, TNF α 産生量については, マクロファージからの産生が, RPEとの共培養により抑制された。この抑制効果は, RPEの播種細胞数を減らしていくにしたがって薄れる。これらのことから, RPEは本来的にTNF α 産生を抑制する機能を持っているが, 一旦炎症状態にシフトすると, MCP-1あるいはIL-6, VEGFを介して炎症増悪が加速される可能性が示唆された。補体活性化因子C3とB因子(complement factor B; 以下CFB)について, RPE細胞中の発現を調べたところ, C3とCFBともに, 共培養により発現が著明に増大した。補体抑制因子であるClusterin, CD59, CFHについては, RPE中に発現を認めたが, マクロファージとの共培養により, 発現が抑制された。以上の結果より, AMD早期においてはマクロファージとRPEとの情報ネットワークの破綻によるRPEの機能変性が起こっており, 炎症と補体活性化とが共に促進されている可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが, AMD早期にマクロファージが網膜側へ遊走してきていることは既にわかっていたが, サイトカインの詳細な動態についてはこれまでのところ報告がなく, マクロファージとRPEとの共培養系を用いて, 詳細な分子メカニズムの一端を明らかにした点で, 医学上価値ある研究と認める。

平成29年11月16日

審査委員	教授	松	田	修	印
審査委員	教授	田	中	秀 央	印
審査委員	教授	矢	部	千 尋	印